

Die Frage der Bildung
polycyclischer Aromate durch
mycobacterium smegmatis
im besonderen und anderer
saprophytärer Keime
im Praeputialsekret

von
Dietmar Schenk
aus Heilendorf

1967

Aus dem Hygienisch-Bakteriologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg

Vorstand: Professor Dr. M. Knorr

"Die Frage der Bildung polycyclischer Aromate durch
mycobacterium smegmatis im besonderen und anderer
saprophytärer Keime im Praeputialsekret"

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

Dietmar Schenk

aus Heilendorf

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Professor Dr. med. Karl-Günther Ober

Referent: Professor Dr. med. Max Knorr

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Juli 1967

Gewidmet

dem Andenken an meinen

zu früh verstorbenen Vater



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41533917_0024

Einleitung

Die rassische und geographische Aufteilung des Penis-
karzinoms hat seit einem halben Jahrhundert das beson-
dere Interesse der Krebsforschung erregt. Frappierend
war in diesem Zusammenhang auch die Tatsache, daß das
Portiokarzinom der Frau zu der Zahl der Peniskarzino-
me in genauer Relation steht.

In der westlichen Welt kommt das Peniskarzinom in
2,5 % aller Krebsformen des Mannes vor. In Ländern, die
sozial schwächer gestellt sind und in denen die Körper-
hygiene auf ein Minimum beschränkt ist, ist es in einem
viel höheren Prozentsatz vertreten. (21)

Indien	19 %
China	18,3 %
Gesamtasien	18,9 %

Besonders häufig ist das Peniskarzinom in Nordvietnam,
wo es Levedan 1954 in 41 % aller Karzinomfälle des Man-
nes fand. Der herausragendste Befund wurde von Hellman
erhoben, der bei Hottentotten, die eine besonders lange,
rüsselförmige Vorhaut haben, in 50 % der Gesamtkarzinome
ein Peniskarzinom feststellen mußte. (28)

Ähnliche Ergebnisse konnten Dodge O.G.et al vorweisen,
die bei den verschiedenen Negerstämmen in Kenia und Ugan-
da je nach dem Modus der Beschneidung und deren Zeitpunkt
das Peniskarzinom in 0 bis 50 % fanden. Bei Stämmen, die

ihre Neugeborenen während der ersten Lebenstage beschnitten, wurde kein einziger Karzinomfall gefunden. (4)

Diese Ergebnisse bestätigten erneut die für die jüdische Rasse seit langem bekannte Tatsache, daß die frühzeitige Beschneidung der Neugeborenen einen starken Schutz gegen das Peniskarzinom auslöst.

Seit den Untersuchungen von Dean 1935, der sich mit dem Problem der Beschneidung bei Moslems auseinandersetzte, weiß man, daß die Beschneidung im 4. bis 12. Lebensjahre ausgeführt nicht mehr den gleichen Schutz bietet. Er untersuchte die Verteilung des Peniskarzinoms bei Hindus und Moslems und fand ein Verhältnis von Hindus : Moslems = 91 % : 9 %. Die Einwirkung des Smegmas über 10 Jahre hin scheint hier zu genügen, um eine Präkanzerose zu setzen, aus der sich später ein Karzinom entwickeln kann, selbst dann noch, wenn das Präputium und damit die schädigende Noxe-Smegma zum Teil entfernt sind.

Daß Phimose, Smegma und Peniskarzinom in ursächlichem Zusammenhang stehen, ist durch statistische Untersuchungen hinreichend unterbaut. Seit den Arbeiten von Küttner (1900) und Barney (1907) weiß man, daß beim Peniskarzinom in 50 bis 70 % eine Phimose vorhanden ist. R. Nissen gibt jedem Phimoseträger eine Wahrscheinlichkeit von 80 %, daß er im Laufe seines Lebens ein Peniskarzinom bekommt. (22)

Wollbarst A. findet in einer Sammelstatistik von 1925 bis 1930 aus 179 amerikanischen Krankenhäusern mit 4,4 % jüdischen Patienten 830 Peniskarzinome - darunter kein Jude. (23)

Lenowitz und Graham (1946) fanden bei Negerin in Nordamerika das Peniskarzinom fünfmal häufiger als bei Weißen. Mangelhafte Körperhygiene und die Scheu vor der Beschneidung sind hier als Gründe anzuführen. Wie groß die protektive Wirkung der Beschneidung ist, zeigt eine statistische Untersuchung aus Israel. Von 43.000 Peniskarzinomen, die zur Beobachtung kamen, konnte keines bei einem Beschnittenen festgestellt werden. Bauer K.H. (8)

In der gesamten Weltliteratur sind bis heute sieben Peniskarzinome bei Beschnittenen festgestellt worden. Davon sind drei sicher auf eine Verletzung zurückzuführen, weil sie sich aus Narben entwickelten. Margolis E. (17)

In strenger Relation zum Auftreten des Peniskarzinoms steht in den verschiedenen Ländern und bei den verschiedenen Rassen das Portiokarzinom der Frau. Vineberg H.N. fand schon 1906, daß bei Jüdinnen der Portiokrebs sehr selten vorkommt, während er in den zivilisierten Ländern der westlichen Welt 10 % aller Karzinome der Frau ausmacht. (24) 1936 berichtet Handley W.S. über die auffallende Verteilung des Portiokrebses auf den Fiji-Inseln. Er fand ihn bei den eingewanderten Indern zehnmal häufiger als bei den Eingeborenen. (25).

In einer Statistik aus Indischen Hospitälern stellt sich folgende prozentuale Verteilung beim Portio-Ca heraus:

Hindus : Christen : Moslems : Jüdinnen = 45:29:16:0

Vergleicht man die Beschneidungsweise und die sozialen Verhältnisse, so zeigt sich, daß Hindufrauen, die sozial am schwächsten gestellt sind und deren Männer unbeschnitten sind vor den Christinnen mit der besseren Körperhygiene und vor den Moslems, deren Männer mit 4 bis 12 Jahren beschnitten werden, weit an der Spitze der Krebsfälle liegen. Jüdinnen bekommen in den seltensten Fällen ein Portio-Ca.

In Amerika hat Wynder (1954) die Feststellung gemacht, daß die sozial schlechter gestellten Negerinnen das Portiokarzinom doppelt so häufig bekommen wie die weiße Rasse. Weiter fand er, daß Frauen, deren Männer beschnitten waren, nur in 3 % gegenüber den 10 % der Kontrollgruppe an Portio-Ca erkrankten. (10)

Frühzeitiger Beginn des Geschlechtsverkehrs, Mehrfachgeburten und mehrere Geschlechtspartner sind Faktoren, die sich auf die Zahl der Portiokarzinome auswirken. Rojel fand das Portiokarzinom bei Prostituierten viermal häufiger. (26) Aitken-Swan J. (6), Trainin M.D. (27), Wynder E.L. (9,10) zeigen in ihren Arbeiten immer wieder den ursächlichen Zusammenhang zwischen Penis-Ca und Portio-Ca und der Beschneidung auf der anderen Seite auf.

Das durch die Vornaut retinierte Smegma sollte nach ihren Vorstellungen das für die Entwicklung des Portiokrebses und des Peniskrebses entscheidende Agens sein.
Erste Untersucher gingen nun daran, mit Smegma Karzinome zu erzeugen.

1942 verglichen Friedman H.F. und Stewart H. die krebserzeugende Wirkung von 3,4-Benzpyren und einer Smegma-Emulsion in einem Mäuseversuch. Smegma-Paste wurde bei diesem Versuch in einen Hauttunnel geschoben und in einer anderen Versuchsreihe in die Vagina von Mäusen eingeführt. Während mit 3,4-Benzpyren (5-prozentige Lösung in Cholesterin auskristallisiert) in 100 % der Fälle nach 14 Monaten ein Tumor erzeugt werden konnte, wurden im Smegma-Experiment nur vermehrt Hyperplasien beobachtet. (18)

Nachdem Friedman mit menschlichem Smegma gearbeitet hatte, versuchten Plaut A. und A.C.Kohn-Speyer mit Pferdesmegma Karzinome zu erzeugen. Pferde haben eine lange faltenreich Vorhaut und produzieren sehr viel Smegma. Ein weiterer Gesichtspunkt, der Pferdesmegma sehr günstig erscheinen ließ, war, daß bei Pferden das Peniskarzinom mit 23 % aller Krebsformen relativ häufig vorkommt. (11)

Außerdem stellte Kast A. fest, daß bei Wallachen, die ihre Vorhaut nicht durch Erektion entleeren können, das Penis-Ca zehnmal so oft auftritt. (27) Als Kontrollsubstanz wurde Cerumen verwendet, das in seiner Zusammensetzung und Entstehungsart dem Smegma sehr nahe kommt. Smegma ist eine keratinöse Paste, welche eine große Zahl saprophytärer Bakterien enthält. Eine Analyse der Trockensubstanz des Smegmas ergibt folgendes Ergebnis:

Totalfett	45 %
Fettsäuren	32 %
Phosphatide	3,9 %
Totalcholesterin	6 %
Cholesterinester	2 %

Der Rest besteht aus nicht verseifbaren Substanzen.

Bemerkenswert an den Versuchsergebnissen ist, daß an Stelle der Smegma-Applikation keine Tumoren auftraten, daß aber bei den mit Smegma behandelten Mäusen etwa fünfmal mehr Spontantumoren (hauptsächlich Mammarkarzinome) beobachtet wurden. (11)

Den bisher überzeugendsten Beweis für die Karzinogenität des Smegmas lieferten Heins H.C., Dennis E.J., Pratt-Thomas H.R. in ihren 1956 und 1958 veröffentlichten Arbeiten. Sie brachten eine neue Analyse des Smegmas und bestätigten im Wesentlichen den Befund, den Plaut 1947 erhoben hatte. (s.o.). In Ausstrichen von fünf Patienten wurde der bakterielle Gehalt des Smegmas differenziert. (12)

Gefunden wurden: *Aerobacter aerogenes*
Micrococcus candidus
Proteus
Micrococcus albus
Mycobacterium smegmatis

Mycobacterium smegmatis, das mit 10 % einen relativ geringen Anteil am Bakteriengehalt des Smegmas hat, wurde seit den Untersuchungen von Sobel H. und Plaut A. (1949) immer wieder beschuldigt, daß es Cholesterin in eines der strukturell sehr nahe verwandten Karzinogene verwandele. Sie hatten einen hohen Cholesterinverbrauch bei saprophytären Mycobakterien festgestellt. (13)

Heins, Dennis und Pratt-Thomas bekamen bei ihrem Mäuseversuch folgende Ergebnisse:

- 1) Bei einer zweimal in der Woche stattfindenden Injektion von Smegma in die Vagina fanden sie unter 12 überlebenden Mäusen 6 Tumoren.

- 2) Injektionen mit der oben angegebenen Bakterienmischkultur führten in einem von 27 Fällen zu einem Tumor.
- 3) Bei 16 Mäusen konnte mit einer Mischung von Mycobakterium smegmatis und 5 % Cholesterin kein Tumor erzeugt werden.

In 22 Fällen wurden starke Hyperplasien des Schleimhautepithels gefunden. (12, 15, 20)

1963 bestätigten P.S. Rao und D.J. Reddy diese Befunde. Sie erzeugten mit menschlichem Smegma bei 4 von 33 Mäusen ein Epitheliom der cervix uteri. (7). Aus dem gleichen Jahr stammt eine Arbeit von D.G. Reddy und I.K.M.S. Baruah, die mit Smegma zwar keine Tumoren erzeugen konnten, aber vermehrt Hyperplasien fanden (1)

Von diesen Überlegungen ausgehend, wird in dieser Arbeit der Versuch gemacht fluoreszierende Kohlenwasserstoffe in Bakterien und hier vor allem in mycobacterium smegmatis nachzuweisen. Bei den den Bakterien nahestehenden Algen sowie im gesamten Pflanzenreich konnte von Gräf und Diehl ein naturbedingter Normalpegel kanzerogener polycyclischer Aromate nachgewiesen werden. Er lag für 100 gr. Trockenmasse zwischen 2 und 3 Gamma 3,4-Benzpyren. (19)

In dieser Arbeit stellte sich heraus, daß auch im Bakterienreich ein Normalpegel an Kohlenwasserstoffen nachweisbar ist.

Gewinnung des Untersuchungsmaterials

Saprophytäre Mycobakterien sind auf fast allen glukosehaltigen Nährböden relativ gut anzüchtbar. Als für die Massenproduktion besonders geeignet erwies sich ein Glyzerin-Glukoseagar folgender Zusammensetzung:

Agar-Agar	20 gr.
Pepton aus Casein tryptisch verdaut	10 gr.
Glyzerin (vorausautoklaviert)	30 gr.
aqua dest ad 1000 ml	
autoklavieren	
Glukose	5 gr.
pH	7,2
Dampftopf (30 Minuten)	

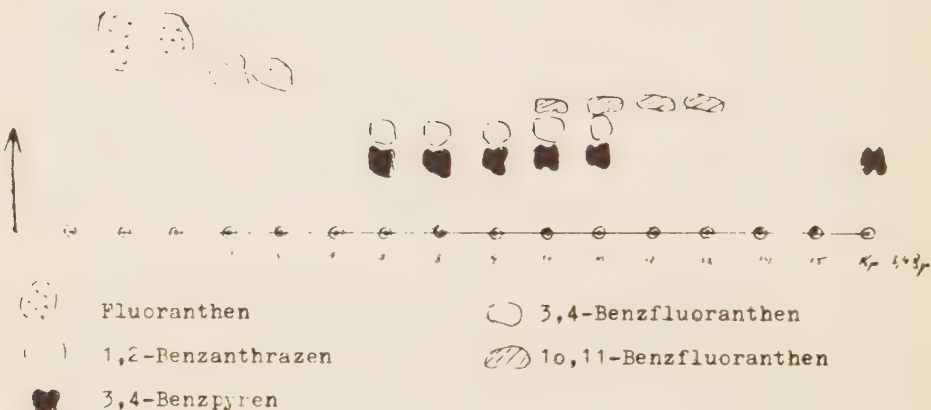
Pro Stamm wurden 15 Liter dieses Agar in Petrischalen ausgegossen und mit einer dicken Aufschwemmung von Mycobakterien beimpft. Nach einer Bebrütungsdauer von 4 bis 6 Tagen bei 37 Grad waren die Mycobakterien etwa 1 mm hoch gewachsen. Auf Grund ihres trockenen und bröckeligen Wachstums konnten die Bakterien gut vom Agar getrennt werden. Hierauf wurde besonders geachtet, da der im Agar enthaltene naturbedingte Normalpegel polycyclischer Aromate die Untersuchungen beeinflussen konnte. (19)

Untersuchungsgang

Die abgespatelte Bakterienmasse wurde nun bei 85 Grad 12 Stunden getrocknet und anschließend im Mörser zermahlen. Nachdem das Trockengewicht festgestellt war, wurde das Untersuchungsmaterial im Soxhlet-Apparat 12 Stunden extrahiert. Extraktionsmittel war "Benzol fluoreszenzsschwach" der Firma Merck, das zusätzlich durch zweimalige Destillation von eventuellen fluoreszierenden Kohlenwasserstoffen befreit worden war.

Nach erfolgter Extraktion wurde der Extrakt auf 50 ml eingeengt und über eine Al_2O_3 -Säule (20 cm hoch, Durchmesser 2 cm, Al_2O_3 neutral Aktivitätsstufe 1 der Firma Woelm) mit Benzol in 15 Abläufe zu 50 ml aufgetrennt. Jeder dieser Abläufe wurde auf 2 ml eingeengt und einzeln papierchromatographisch getrennt. Chromatographiert wurde aufsteigend mit azetyliertem Papier der Firma Schleichen-Schüll (Nr. 2043 b - 21 ac 20 - 25 % Acetyl) und einem Fließmittelgemisch von Aether : Methanol : Wasser = 4 : 4 : 1. Auf diese Weise war es möglich Fluoranthren, 1,2-Benzanthrazen, 3,4-Benzpyren, 3,4-Benzfluoranthren und 10,11-Benzfluoranthren sicher darzustellen, die alle karzinogen wirken.

Auftrennung der fluoreszierenden Kohlenwasserstoffe
auf dem Papierchromatogramm nach achtstündiger Fließdauer.



Identifizierung der Kohlenwasserstoffe

- 1) Durch die typische Fluoreszenz im UV-Licht.
- 2) Durch Auftragen eines Kontrollfleckes.
- 3) Durch ihre Absorptionskurven im Beckmann-Spektral-photometer.

Im Falle des 3,4-Benzpyrens, das bei diesen Untersuchungen als einziges Kanzerogen quantitativ bestimmt wurde, war die Identifizierung folgende. Nach der papierchromatographischen Auftrennung ist 3,4-Benzpyren im UV-Licht deutlich an seiner typischen dunkelvioletten Fluoreszenz

und an der Höhe des aufgetragenen Kontrollfleckes zu erkennen. Zur quantitativen Bestimmung werden die Flecken markiert, ausgeschnitten und dreimal ca. 5 Minuten mit warmem Benzol eluiert. Das Eluat wurde auf 5 cm eingeeengt und in einem selbstregistrierenden Spektralphotometer (Beckmann DK2) eine Absorptionskurve geschrieben. Gemessen wurde nach einer Eichkurve am ersten Extinktionsmaximum.

Verlustbestimmung

Da die von Borneff am Institut verwendete Fehlerbestimmung mit Mengen von 2 bis 100 mg 3,4-Benzpyren gemacht wurde und die in dieser Arbeit gefundenen Mengen immer unter einem Gamma lagen, wurde eine neue Verlustbestimmung durchgeführt. Borneff fand für die Al_2O_3 -Säule wie für die Papierchromatographie 25 % Verlust. Das entspricht einem Umrechnungsfaktor von 1,33 für jeden Arbeitsgang.

Bei Mengen unter einem Gamma 3,4-Bp fanden wir für die Al_2O_3 -Säule 32 %, für den Arbeitsgang Papierchromatographie und Eluieren zusammen 50 % Verluste. Das entspricht einem Faktor von 1,44 für die Säule und einem Faktor von 2 für Papierchromatographie und Eluation.

Da 3,4-Benzpyren nach der Säulenchromatographie niemals nur in einem einzigen Ablauf zu finden ist sondern meist in den Abläufen 7 bis 11, also auch bei der Papierchromatographie auf mehrere Startpunkte verteilt ist, wurde auch bei der Verlustbestimmung mit mehreren Punkten gearbeitet.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefaßt.

0,9	0,8	0,8	1,0	0,8	Bei einer Säule von 20 cm Länge und 2 cm Durchmesser beträgt der Verlust 32%
0,6	0,6	0,5	0,7	0,4	

0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	Setzt man 0,7 Gamma 3,4-Bp. auf einen Punkt auf beträgt der Verlust 34%
0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	

0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	Bei 0,7 Gamma 3,4-Bp auf drei Punkte aufgesetzt beträgt der Verlust 50%!
0,3	0,3	0,4	0,4	0,3	

Meßergebnisse

Die Stämme saprophytärer Mycobakterien wurden uns von
Prof. Hauduroy (Lausanne) und vom Tuberkuloseinstitut
Borstel (Hamburg) zur Verfügung gestellt.

Ergebnisse

Stamm	Trockengew. gr.	3,4-Bp y	mit Fehler auf 100 gr Trockenmasse
<u>SN1</u>	50	0,5	2,8
<u>SN2</u>	33	0,4	3,4
<u>SN7</u>	40	0,7	4,8
<u>SN10</u>	25	0,3	3,4
<u>1675</u>	45	0,4	2,4
<u>1970</u>	35	0,25	2,0
<u>170</u>	30	0,2	2,0
<u>1616</u>	30	0,3	2,8

Nachdem bei *Mycobacterium smegmatis* mit Regelmäßigkeit ein zwischen 2 bis 4,8 Gamma 3,4-Benzpyren schwankender Benzpyrenspiegel gefunden wurde, wurden noch einige andere Bakterienarten auf ihren Benzpyrengehalt untersucht.

Stamm	Trockengew. gr.	3,4-Bp y	mit Fehler auf 100 gr Trockenmasse
<u>Coli 91</u>	37	0,6	4,6
<u>Coli 92</u>	27	0,5	5,0
<u>Proteus</u>	37	0,75	5,6
<u>Ps. fluor.</u>	45	0,5	3,0
<u>Serratia marcescens</u>	67	0,5	2,0
<u>Myxobact.</u> <u>Z₆</u>	40	0,9	6,0

Im Durchschnitt wurde bei Mycobakterien 2,9 Gamma 3,4-Benzpyren auf hundert Gramm Trockenmasse gefunden. Dem gegenüber liegen die anderen untersuchten Bakterienstämme mit 4,4 Gamma 3,4-Benzpyren auf 100 gr. Trockenmasse deutlich vorn.

Neben 3,4-Benzpyren wurde bei allen untersuchten Bakterien auch das breite Spektrum der weniger karzinogen wirkenden fluoreszierenden Kohlenwasserstoffe gefunden. (Fluoranthren, 1,2-Benzanthrazen, 3,4-Benzfluoranthren, 10,11-Benzfluoranthren). Sie wurden durch ihre typische Fluoreszenz im UV-Licht identifiziert.

Herkunft der polycyclischen Aromate

Da in allen untersuchten Bakterienstämmen Benzpyren gefunden wurde, mußte die Frage der Herkunft geklärt werden. Seit den Arbeiten von Borneff, Fischer, Gräf und Diehl weiß man, daß in Pflanzen und Algen ein konstanter Benzpyrenspiegel nachweisbar ist. Es mußte also in dem zur Züchtung verwendeten Agar-Agar auch Benzpyren nachweisbar sein. Wir fanden 2,1 Gamma 3,4-Benzpyren auf 100 gr. Trockenmasse. Dies ließ die Vermutung aufkommen, daß die Bakterien während ihres Wachstums das Benzpyren und die anderen fluoreszierenden Kohlenwasserstoffe aus dem Agar herauslösen.

Zum Ausschluß wurde bei zwei Untersuchungen der Agar-Agar jeweils 5 Stunden im Soxhlet-Apparat mit Benzol extrahiert und erst dann zur Nährbodenherstellung verwendet. Der Agar war jetzt völlig Bp-frei.

In beiden Fällen wichen die Ergebnisse nicht von den anderen ab.

Stamm	Trockengew. gr.	3,4-Bp	mit Fehler auf 100 gr Trockenmasse
<u>1675</u>	25	0,25	2,8
<u>1619</u>	40	0,5	3,6

Bakterien sind also in der Lage fluoreszierende Kohlenwasserstoffe in ihrem Stoffwechsel aufzubauen.

Zur weiteren Klärung dieser Frage wurde ein zweiter Versuch angesetzt. Der Benzpyrengengehalt in einem Liter frischen Nährbodens wurde mit dem eines Nährbodens verglichen, auf dem schon Bakterien gewachsen waren.

- | | |
|---|------------------|
| 1) 1 Liter Glyzerinagar | 0,3 Gamma 3,4-Bp |
| 2) 1 Liter Glyzerinagar
nach Bakterienwachstum | 0,4 Gamma 3,4-Bp |

Der Kohlenwasserstoffgehalt des Agar-Agar hat also durch Bakterienwachstum nicht abgenommen.

Diskussion

Nachdem von Gräf-Diehl (19) in Algen, bei Pflanzenkeimen, Gemüse und anderen Pflanzen ein konstanter 3,4-Benzpyrengehalt festgestellt worden war, konnte nun auch für Bakterien ein solcher nachgewiesen werden. In vielzelligen Lebewesen konnten bisher selbst nach Benzpyrenfütterung keine fluoreszierenden Kohlenwasserstoffe gefunden werden, wohl aber in deren Fäzes. (Battenberg; noch nicht veröffentlicht). Hier sind jedoch der Benzpyrengehalt der pflanzlichen Nahrungsmittel sowie die bakterielle Darmflora als Benzpyrenlieferanten anzusehen.

Ob Bakterien durch ihren Gehalt an Aromaten kanzerogen wirken können, wird wohl von ihrer Zahl und Konzentration abhängen. Immerhin haben Heins, Dennis, Pratt-Thomas (12,15,20) mit Smegmabakterien an der Portio von Mäusen Tumore und Hyperplasien erzeugen können.

Setzt man die gefundene Menge an fluoreszierenden Kohlenwasserstoffen in Relation zu der ungeheuren Masse der sie erzeugenden Bakterien (3 Gamma auf 100 gr. Bakterientrockenmasse), so scheint es zumindest im Falle des Smegmas unwahrscheinlich, daß sein bakterieller Gehalt der alleinige Grund seiner Kanzerogenität sein soll. Viel eher könnte der Bp-Gehalt bei Darmbakterien für das Colon-Ca verantwortlich sein, da sie ein Drittel der Fäzestrockenmasse ausmachen.

In diesem Zusammenhang erschien 1964 eine Arbeit von S. B. Petrikevitch, G. E. Danil'zeva und M. N. Meissel' (29). Ihre Versuche mit *Endomyces magnusii* ergaben eine stark ausgeprägte Fähigkeit zur Anhäufung von 3,4-Benzpyren in den Zellen sowie eine direkte Korrelation zwischen der Menge der angehäuften Substanz, seiner Konzentration im Medium und der Dauer des Zellenkontaktes mit dem Kohlenwasserstoff. Vergleichende Beobachtungen an *E. magnusii* und *Candida lipolytica* zeigten wesentliche Unterschiede zwischen der Fähigkeit zur Benzpyrenanhäufung bei verschiedenen Organismen. Diese Unterschiede konnten deutlich auf die verschiedenen Lipid-Vorräte in den Zellen beider Hefenorganismen bzw. derselben Hefenart unter verschiedenen Kulturbedingungen zurückgeführt werden.

Der genaue Vergleich des in den Zellen angehäuften Benzpyrens und seines Überrestes im Substrat mit der zum Kultivierungsmedium ursprünglich zugefügten Menge, ergab stets ein deutliches Defizit - ein Beweis für die chemische Umwandlung von Benzpyren in den Zellen der Versuchsorganismen.

Es zeigt sich, daß die Anhäufung und chemische Umwandlung parallel verlaufen, was einen weiteren Übergang des Kohlenwasserstoffs in die Zellen ermöglicht. Die chemische Umwandlung führt zur Bildung von Hydroxy- und Oxy-Stoffwechselprodukte von Benzpyren, welche die kanzerogenen Eigenschaften verlieren. Durch diesen Vorgang könnten die Mikroorganismen zur Detoxikation von kanzerogenen Produkten nicht nur unter natürlichen Bedingungen, sondern auch im Verdauungstrakt der Menschen und Tiere beitragen (29).

Damit wären die Bakterien Schaltstelle eines feinen Regulationsmechanismus im Bp-Gehalt ihrer Medien. Sie selbst sind in der Lage 3,4-Benzpyren zu erzeugen, auch wenn sie in Bp-freiem Medium gezüchtet werden. Wie die Arbeit von Petrikevitch zeigt, können sie jedoch einen Überschuß an Benzpyren aus ihrer Umgebung speichern und dann bis zu ihrem Normalpegel abbauen.

Die Rolle des Smegmas als karzinogene Substanz bleibt jedoch unbestritten. Zu viele statistische Untersuchungen über die Beziehung Smegma - Peniskarzinom - Beschneidung und Portiokarzinom haben den indirekten Beweis für seine Kanzerogenität erbracht. (2,3,5,6,14,16,23,24,25,26,27).

Einen direkten Beweis zu finden bestand darin, mit Smegma im Tierversuch Tumore zu erzeugen, was mit unterschiedlichem Erfolg gelang. Zum Teil wurden nur vermehrt Hyperplasien beobachtet, aber es wurden auch echte Karzinome erzeugt. (7,11,12,13,18,20).

Mycobacterium smegmatis, das zu 10 % am Bakteriengehalt des Smegmas beteiligt ist (12), sollte nach H.Sobel und A.Plaut das Cholesterin des Smegmas in die strukturell ähnlich Kanzerogene verwandeln (13). Wir stellten in dieser Arbeit fest, daß Mycobakterien und andere saprophytäre Keime tatsächlich in der Lage sind fluoreszierende Kohlenwasserstoffe zu bilden.

Inwieweit der Kohlenwasserstoffgehalt der Bakterien die karzinogene Kraft des Smegmas ausmacht bleibt dahingestellt. Fest steht jedoch, daß in unzivilisierten Ländern

mit minimaler Körperhygiene und bei Unbeschnittenen, wo die Bakterienflora reichlich Gelegenheit hat sich auszuweiten, das Peniskarzinom und das Portiokarzinom weit häufiger sind.

Die Frage, wie man sich vor dem Peniskarzinom und dem Portiokarzinom schützt, kann heute nur so beantwortet werden, daß eine frühzeitige Beschneidung der männlichen Säuglinge und eine gute Körperhygiene der Frau den maximalen Schutz bieten. (14)

An dieser Stelle möchte ich meinem verehrten
Lehrer, Herrn Professor Dr. M. Knorr, für die
Überlassung dieser Arbeit und seine tatkräftige
Unterstützung recht herzlich danken.

Literaturverzeichnis

- 1) Govinda D. Reddy, J.K.S. Baruah
"Carcinogenic action of human smegma"
Arch. Path. Chicago 75: 414-420 (1963)
- 2) Reddy D.J.
"some aspects of the pathology of carcinoma penis"
J. Indian. Med. Ass. 41: 277-80 (1963)
- 3) Flückiger P.
"The prepuce, resection or amputation?"
Praxis 54: 479-81 (1965)
- 4) Dodge O.G. et al
"Circumcision and the incidence of carcinoma of the penis and the cervix. A study in Kenia and Uganda"
Afr. Med. J. 40: 440-4 (1963)
- 5) K. Lapis und B. Zsdnai
"Beiträge zur Pathogenese des experimentellen Scheidenkarzinoms"
Acta. Chir. Acad. Sci. hung 3: 327-341 (1962)
- 6) Aitken, Swan J. et al
"Circumcision and cancer of the cervix"
Brit. J. Cancer 19: 217-27 (1965)
- 7) Rao P.S. et al
"Induction of carcinoma of the cervix uteri in mice with human smegma"
J. Indian. Med. Ass. 41: 280-9 (1963)
- 8) Bauer K.H.
"Das Krebsproblem"
S. 85 S 889-91 (1963)
- 9) Wynder E.L.
"Some thoughts on the epidemiology of cancer"
New York Cancer Res. 21: 858 (1961)
- 10) Wynder E.L., Cornfield J., Schroff P., Doriaswami K.R.
"A study of environmental factors in carcinoma of the cervix"
Amer. J. Obstet. Gynec. 68: 1016-52 (1954)
- 11) Plaut A., Kohn-Speyer A.C.
"Carcinogenic action of human smegma"
Science 105: 391 (1947)
- 12) Heins H.C., Dennis E.J., Pratt-Thomas H.R.
"The possible role of smegma in carcinoma of the cervix"
Amer. J. Obstet. Gynec. 76: 726-35 (1958)
- 13) Sobel H., Plaut A.
"The assimilation of cholesterol by Mycobacterium smegmatis"
J.Bact. 57: 377-82 (1949)

- 14) Saitmacher F.
"Sozialhygienische Betrachtungen zu einer routine-
mäßigen Zirkumcision männlicher Säuglinge."
Deutsch. Gesundh. Wesen. 15: 1217 (1960)
- 15) Pratt-Thomas
"Research on the relation of smegma to cervical carci-
noma"
Proc. Nat. Cancer. Conf. 4: 337-41 (1960)
- 16) Gagnon F.
"Contribution to the study of the etiology and pre-
vention of cancer of the cervix and of the uterus."
Amer. J. Obstet. a. Gynec. 60: 516-22 (1950)
- 17) Margolis E.
"Penile carcinoma in Jews"
Eugen Quart. 8: 154-6 (1961)
- a) Amelar R.D.
"Carcinoma of the penis due to trauma occurring in
a male patient circumcised at birth"
J. Urol. 75: 728 (1956)
- b) Bleich A.R.
"Prophylaxis of penile carcinoma"
J. Amer. Med. Assoc. 143: 1054 (1950)
- c) Dean A.L. jr.
"Epithelioma of the penis in a Jew who was circum-
cised in early infancy"
Tr. Am. Assoc. Genito-Urin Surg. 29: 493 (1936)
- d) Ledlie R.C.B. and D.W. Smithers
"Carcinoma of the penis in a man circumcised in in-
fancy"
J. Urol 56: 458 (1956)
- e) Marshall V.F.
"Typical carcinoma of the penis in a male circum-
cised in infancy"
Cancer 6: 1044 (1953)
- f) Paquin A.J. and J.M. Pearce
"Carcinoma of the penis in a man circumcised in in-
fancy"
J. Urol. 74: 626 (1955)
- g) Reitmann P.H.
"An unusual case of penile carcinoma"
J. Urol. 69: 547 (1953)
- 18) Friedmann H.F., Stewart H.
"Local effect of repeated application of 3,4-Benzpyren
and of human smegma to the vagina and cervix of mice"
J. Nat. Cancer. Inst. 2: 361-67 (1942)

- 19) Gräf-Diehl
"Über den naturbedingten Normalpegel kanzerogener polycyclischer Aromate und seine Ursache."
Arch. Hyg. u. Bakt. 150: 1/2 (1966)
- 20) Pratt-Thomas, Heins H.C., Latham E., Dennis E., Melver F.A.
"The carcinogenic effect of human smegma. An experimental study"
Cancer 9: 671-80 (1956)
- 21) Ngai
Amer. J. Cancer. 19: 259 (1933)
- 22) Nissen R.
"Chirurgische Prophylaxe im Rahmen der Krebsbekämpfung"
Schweiz. Med. Wschr. 93: 212 (1963)
- 23) Wollbarst A.
Lancet 1: 150 (1932)
- 24) Vineberg H.N.
Am. J. Obst. 53: 410 (1906)
- 25) Handley W.S.
Lancet. 1: 987 (1936)
- 26) Rojel J.
"The interrelation between cancer and Syphilis"
Copenhagen 1953 Nyt. Nordisk. Forlag
- 27) Trainin M.D.
"Cervical carcinoma and circumcision"
Israel. J. Med. Sci. 1: 303 (1965)
- 28) Hellman J.
Cent. Afr. J. Med. 3: 143 (1957)
- 29) S.B. Petrikevitch, G.E. Danil'zeva, M.N. Meissel
"Accumulation and chemical transformation of 3,4-Benz-pyren by microorganisms."
Dokl. Akad. Nauk CSSR 159: 436-438 (1964)

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 23. November 1939 als erster Sohn des Amtsgerichtsrates Dr. Florian Schenk und seiner Gattin Bertha Schenk in Heilendorf/Hohenstadt/CSR geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des Deutschen Gymnasiums in Bamberg legte ich am 15. August 1959 die Reifeprüfung ab.

Im Herbst 1959 immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen für Medizin, wo ich am 27. September 1965 das Staatsexamen ablegte. Die Promotionsarbeit schrieb ich nach zehnmonatiger Tätigkeit am Hygiene-Institut Erlangen unter Leitung von Professor Dr. M. Knorr.



**BUCH- UND FOTODRUCK
LUDWIG MÖLLER
ERLANGEN · FAHRSTR. 5**